

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of

LOUSSOUARN et al.

Atty. Ref.: 2365-24-

Appl. No. 09/731,970

Group: 2623

Filed: December 8, 2000

Examiner: BHATNAGAR, ANAND P

For: SYSTEM AND PROCESS FOR THE ANALYSIS AND PREDICTIVE SIMULATION
OF THE EVOLUTION OF A HAIR REGION, AND MORE PARTICULARLY OF THE
HUMAN SCALP

* * * * *

Assistant Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

Sir:

RECEIVED

JUN 29 2004

Technology Center 2600

RULE 131 DECLARATION

I, Genevieve LOUSSOUARN, do hereby declare and state that:

1. I am a joint inventor of at least one claim of the above-identified application.
2. Attached as Exhibit 1 are copies of pages from a technical report describing experiments carried out by me or at my direction in the development of the presently

claimed invention. The technical report entries on pages 1-7 and 11 demonstrate the simulation and predictive analysis of the evolution of a region of the scalp of a subject over time, in which :

a system for the simulation and predictive analysis of the evolution of a hair region of the dermis of a subject over time, comprises a means of observation of the said hair region able to output digital observation data, see page 1 § A1, a first digital data processing means capable of classifying the hairs of the said region on the basis of the observation data and of external data, see page 2 § B, a second digital data processing means capable of simulating the evolution of the hair as a function of the data emanating from the first digital data processing means, see page 5 § C1c, C2 and D, and a means of displaying the data emanating from the second digital data processing means, the data output by the first digital data processing means comprising at least one classification according to the diameter of the hairs, see page 5 § C1c.

were all made by me or at my direction prior to April 19, 1999.

I declare that all statements herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of

LOUSSOUARN et al.
Appl. No. 08/731,870

the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

3. The above-referenced French language text is attached along with an English language translation with a certification of translation prepared by the indicated individual. Any dates on the attached documents have been removed by the European and/or U.S. representatives of the Assignee, at their suggestion, prior to or after my execution of the present declaration, with my knowledge and authorization.

By: Geneviève Loussouarn
Geneviève LOUSSOUARN

Date: June 11, 2004

Université René Descartes (Paris V)

UFR Biomédicale

45 rue des Saints-Pères, 75 270 Paris Cedex 06

Prof. C. Huber: Tel. 01-42-86-21-01

TECHNICAL REPORT

C. Huber and M. Mourad

Introduction

- A. Initial data**
- B. Compiling of the data bases**
- C. Programs**
- D. Model**
- E. Comparison of the natural and simulated evolution of the treated sites**
- F. Perspectives**

Annex

Spectral analysis: detection of hidden seasonality

Technical report

L'Oréal, Klock II

8-12, Impasse Barbier F. 92 117 Clichy Cedex

G. Loussouam, F. Rimek tel. 01-47-56-83-37 and 74-07

C. Lang, C. Hourseau tel. 01-47-56-70-30

TECHNICAL REPORT

Introduction:

This report explains the course followed in order to arrive at a model which makes it possible to simulate the evolution over time of a hair site characterized by its state at a given instant. The programs used were specifically developed for this application based on the Pascal and Splus languages. The link between them and with the databases is described below and two application examples illustrate their use.

A. Initial data:

The data initially provided contain:

1. Natural hair:

On natural (untreated) hair files are available relating to eleven sites, noted A, B, C, D, E, F, G, H/I, J and K. The first four are located on normal (non-alopecic) subjects, the next seven on alopecic subjects. The two sites H and I belong to the same subject, and relate to two different (non-symmetrical) areas of the scalp.

These files, called

Diasa.txt to Diask.txt

for the diameter series, and

Etats_a.txt to Etats_k.txt

for the phase series,

describe the succession of diameters and that for the phase states for each of the hairs on the site, measured every month throughout a period extending over several years.

Furthermore, additional information is available relating to the subjects: their age and the date of commencement of the observations. These data appear in the files Datenais.txt and Ages.xls. Moreover, as the hair generally grows in groups, we were subsequently provided with additional information, that on the number of ensembles per site

- 2 -

and the membership of each hair to an ensemble. Each ensemble is therefore identified, as well as each hair, and carries a number. This information appears in the files Groups.xls and Toufa.txt to Toufk.txt.

B. Compiling of the databases:

We compiled three databases.

The first database relates to the eleven natural (untreated) sites, called A, B, C, D, E, F, G, H, I, J and K. The first four are normal and the last seven suffer from androgenetic alopecia.

To the body hair-body hair files with which we were provided and which give, month by month, the state of phase and of diameter of each of the hairs on the site over a period of more than ten years, we added the data which are in the articles published on this experiment by M. Courtois, G. Loussouarn, C. Hourseau and J.F. Grollier^{1,2}. The corresponding base consists of eleven files called

sitea.txt, siteb.txt, ..., sitek.txt

which contain at the top five global variables:

- 1) the age of the subject (noted *age*),
- 2) the initial month of study (noted *moisinit*),
- 3) the density of the site, as number of hairs present per square centimetre, averaged over the first year (noted *densinit*),
- 4) the percentage of anagens, ratio of the number of anagens to the number of hairs present, (noted *Anainit*),
- 5) the richness of the tufts, which is the average number of hairs per tuft, or per ensemble, (noted *richesse*).

There are then four lines per hair:

- its number (*num.chev*),
- the number for its tuft (*num.touff*), or ensemble,
- the succession of its phase states (*phas*), and finally
- the succession of its diameters (*diam*) over time, observed monthly.

- 10 -

b. Law for the duration of the telogen phase:

Noting the duration of the telogen phase TT , a test of hypothesis ($\alpha = 0$) for the $P(TT > t) = \exp(-(\lambda t)^\alpha)$ model shows that α is not significantly different from 0. The value of λ is however slightly different for the alopecics and the normals: it is 0.43 for the normal subjects and 0.42 for the alopecics. The corresponding two-dimensional parameter is noted $\lambda_{0T} = (0.42, 0.42)$.

c. Law for the duration of the latency phase:

Noting the duration of the disappeared phase TD , a test of hypothesis ($\alpha = 0$) for the $P(TD > t) = \exp(-(\lambda t)^\alpha)$ model shows that α is not significantly different from 0. The value of λ is however slightly different for the alopecics and the normals: it is 0.25 for the normal subjects and 0.30 for the alopecics. The corresponding two-dimensional parameter is noted $\lambda_{0D} = (0.25, 0.30)$.

⁶ base, données.doc

- 11 -

We had already noted that a good indicator of the efficacy of a product ought to be the covering the hair offers rather than the number of hairs (equivalent to the density). That, added to the above remark, invites us to define a hair equivalent: The reference hair will be that of diameter 3, in general predominant at the normal sites. It will be necessary to convert a hair of diameter d:

- 1) by multiplying by the ratio $(d/3)^2$
- 2) by multiplying by the ratio of the durations of the anagen phase for the hairs with the respective diameters d and 3.

Calculation of this second factor.

The effect of the diameter on the duration TA of the anagen phase is the following: all other things being equal, for two hairs of respective diameters d1 and d2,

$$E[(TA(d2))/(TA(d1))] = \exp(0.57336(d2-d1))$$

that is to say that the ratio (mean) of the durations of two such hairs equals $1.77*(d2 - d1)$.

This makes it possible, assuming an underlying hypothesis of local stability of the diameters, to concentrate, in a single indicator, *both the covering and the anagen phase*.

no 18
Université René Descartes (Paris V)
UFR Biomédicale
45 rue des Saints-Pères, 75 270 Paris Cedex 06
Prof. C. Huber : Tél. 01-42-86-21-01

RAPPORT TECHNIQUE

C. Huber. et M. Mourad

	Introduction	p. 1
A.	Les données initiales	p. 1
B.	Constitution des bases de données	p. 2
C.	Les programmes	p. 3
D.	Le modèle	p. 5
E.	Comparaison de l'évolution naturelle et simulée des sites traités	p. 8
F.	Perspectives	p. 10

Annexe

Analyse spectrale : détection de saisonnalité cachée

L'Oréal, Klock II
8-12, Impasse Barbier P. 92 117 Clichy Cedex
G. Loussouarn, F. Rimek tél. 01-47-56-83-37 et 74-07
G. Lang, C. Hourseau tél. 01-47-56-70-30

Rapport Technique
Le

RAPPORT TECHNIQUE.

Introduction :

Ce rapport explique le cheminement parcouru pour aboutir à un modèle permettant de simuler l'évolution au cours du temps d'un site capillaire caractérisé par son état à un instant donné. Les programmes utilisés ont été spécifiquement développés pour cette application, fondé, sur les langages Pascal et Splus. Leur articulation entre eux et avec les bases de données est décrite ci-dessous et deux exemples d'application illustrent leur utilisation.

A. Les données initiales :

Les données initialement fournies contiennent :

1. Des cheveux naturels :

Sur les cheveux naturels (non traités) nous disposons de fichiers concernant onze sites, notés A, B, C, D, E, F, G, H/I, J et K. Les quatre premiers sont situés sur des sujets normaux (non alopeciques), les sept suivants sur des sujets alopeciques. Les deux sites H et I appartiennent au même sujet, et concernent deux zones différentes (non symétriques) du cuir chevelu. Ces fichiers, nommés

Diasa.txt à Diask.txt

pour la série des diamètres et

Etats_a.txt à Etats_k.txt

pour la série de phases,

décrivent la suite des diamètres et celle des états de phase pour chacun des cheveux du site, mesurés chaque mois tout au long d'une période qui s'étend sur plusieurs années.

De plus, on dispose de renseignements complémentaires concernant les sujets : leur âge et la date du début des observations. Ces données figurent dans les fichiers Datenais.txt, et Ages.xls. Par ailleurs, les cheveux poussant généralement en groupes, une information complémentaire nous a été fournie par la suite, celle du nombre de bouquets par site ainsi que l'appartenance de chaque cheveu à un bouquet. Chaque bouquet est donc identifié, de même que chaque cheveu, et porte un numéro. Cette information figure dans les fichiers Groupes.xls, et Toufa.txt à Toufk.txt.

B. Constitution des bases de données :

Nous avons constitué trois bases de données.

La première base concerne les onze sites naturels (non traités), nommés A, B, C, D, E, F, G, H, I, J et K. Les quatre premiers sont normaux et les sept derniers souffrent d'alopecie androgénétique. Aux fichiers poil-poil qui nous ont été fournis et qui donnent, mois par mois l'état de phase et de diamètre de chacun des cheveux du site sur une période de plus de dix ans, nous avons ajouté les données qui figurent dans les articles publiés sur cette expérimentation par M. Courtois, G. Loussouarn, C. Hourseau et J.F. Grollier^{1,2}. La base correspondante est constituée de onze fichiers nommés

sitea.txt, siteb.txt, ..., sitek.txt

qui comportent en tête cinq variables globales :

- 1) L'âge du sujet (noté *age*),
- 2) Le mois initial de l'étude (noté *moisinit*),
- 3) La densité du site, en nombre de cheveux présents par centimètre carré, moyennée sur la première année, (notée *densinit*),
- 4) Le pourcentage d'anagènes, rapport du nombre d'anagènes au nombre de cheveux présents, (noté *Anainit*),
- 5) La richesse des touffes, qui est le nombre moyen de cheveux par touffe, ou par bouquet, (notée *richesse*).

On a ensuite quatre lignes par cheveu :

- son numéro (*num chev*),
- le numéro de sa touffe (*num touff*), ou bouquet,
- la suite de ses états de phase (*phas*), et enfin
- la suite de ses diamètres (*diam*) au cours du temps, observés mensuellement

Ces fichiers, considérés comme bruts (non encore transformés pour permettre l'analyse), sont situés dans le répertoire C:\data\loreal\data\bruts.

¹ "Ageing and hair cycles" British Journal of Dermatology, 1995; 132: 86-93

² "Hair Cycle and Alopecia, Skin Pharmacol 1994; 7 : 84-89.

C. Les programmes :

Les programmes ont été écrits dans deux langages : Pascal et Splus.

1. Programmes Pascal : contrôle des données, illustration dynamique

Le Pascal a été utilisé pour créer les bases de données constituées par les fichiers bruts et pour contrôler la cohérence des données (lordecod pour les sites naturels A à K, lordecorn pour les sites traités par le minoxidil), pour transformer le fichier relatif à chaque site de façon à mesurer son évolution, en un fichier global (S_lore) et trois fichiers par cycle, un pour chaque type de phase (S_lore), et enfin pour visualiser dynamiquement la pousse des cheveux sur un site (loredyn). Tous les fichiers Pascal sont stockés dans le répertoire C:\loreal\programs\pascal.

a. Création des fichiers bruts et contrôle des données :

Les programmes en Pascal qui ont été développés pour créer la base de données formée des fichiers dits "bruts", nommés sitea.txt jusqu'à siteo.txt sont nommés : **LORDECOD.pas** et **LORDECOM.pas**.

Ces programmes vérifient aussi le contrôle de la cohérence des données. Ils permettent de détecter par exemple si un cheveu est annoncé en phase de latence (D) alors que son diamètre, lui, n'est pas nul. Plusieurs erreurs de report des données ont été ainsi repérées, mais elles sont très peu nombreuses compte tenu de l'importance des fichiers.

b. Transformation des données :

Les fichiers bruts sont ensuite transformés par le programme **S_LORE.pas** qui crée des fichiers dans le répertoire c:\data\loreal\data\translor. Ce programme propose un menu en trois options qui permettent respectivement de :

- 1) visualiser les fichiers bruts des quinze sites (sitea.txt à siteo.txt) : les onze naturels et les quatre traités par le minoxidil. Il permet aussi de voir les simulations faites, soit à partir d'un instantané de site observé, soit à partir d'une "photo" fournie sur un nouveau sujet. Ces deux derniers cas seront explicités plus loin.
- 2) créer un fichier global **lorG_ak** pour l'ensemble des sites de A à K, soit séparément, soit en série. Il contient les variables suivantes :

VARIABLES DU FICHIER GLOBAL lorG_ak

21 variables

Site
 Age du sujet au début de l'étude, en années
 Densité de cheveux au début de l'étude
 Nombre d'Anagènes, pour 100, au début
 Nombre total de mois observés pour ce sujet
 Nombre total de cheveux observés pour ce sujet
 Nombre total de touffes sur le site
 Date : par nb de mois depuis le début de l'étude
 Nombres de cheveux dans chacun des onze états à cette date
 A1 A2 A3 A4 A5 T1 T2 T3 T4 T5 D
 Numéro du mois, dans l'année
 Diamètre dominant pour ce site, chaque mois

Ce programme peut aussi créer un fichier analogue :

- a) séparément pour chacun des sites naturels,
- b) globalement pour l'ensemble des sites traités,
- c) séparément
 - pour chacun des sites traités par le minoxidil,
 - pour une séquence quelconque de sites naturels ou traités,
 - pour des sites simulés à partir d'instantanés des sites observés
 - pour des simulations à partir d'une photo donnée par l'utilisateur.

3) créer des fichiers "par cycles" pour chacun des types de phase, pour l'ensemble des sites de A à K

lorA_ak pour la phase anagène,
 lorT_ak pour la phase télogène,
 lorD_ak pour la phase de latence (disparue).

VARIABLES DES FICHIERS PAR CYCLE :

41 variables

Site
 Age du sujet au début de l'étude, en années
 Mois du début de l'étude (1 pour janvier)
 Densité de cheveux au début de l'étude
 Nombre d'Anagènes, pour 100, au début
 Nombre des touffes au début de l'étude
 Distribution des 11 états (phase-diamètre) au début de l'étude :
 Anagène-diamètre 1, ..., Anagène-diamètre 5, Télogène 1, ..., Disparu
 A1 A2 A3 A4 A5 T1 T2 T3 T4 T5 D
 Diamètre majeur (le plus fréquent) initial du sujet dM ou dmaj
 Numéro du cheveu
 Numéro du cycle
 Date de début du cycle, en mois à partir du début de l'étude
 Date de fin du cycle, en mois à partir du début de l'étude
 Diamètre du cheveu au début du cycle (ou juste avant pour la phase disparue)
 Age du cheveu au début du cycle, en mois
 Diamètre du cheveu juste avant la transition
 Indicateur de transition de phase :
 A ==> T T ==> D D ==> A
 A ==> D T ==> A D ==> T
 Durée du cycle

Censure

Distribution des états au début du cycle (A1, A2, ..., T1, T2, ..., D)

Diamètre majeur du sujet au début du cycle

Diamètre du cheveu juste après la transition

Dans ce cas aussi, les fichiers par cycle peuvent être créés pour les sites traités L à O, et pour les sites simulés, soit dans leur ensemble, soit séparément. Ils se nomment lorG_lo pour les fichiers globaux, lorA_lo pour les fichiers par cycle de la phase anagène, lorT_lo pour ceux relatifs à la phase télogène et lorD_ak pour ceux relatifs à la phase de latence. Lorsque des sites ne sont pas observés mais simulés, le programme S_lore permet aussi de transformer les fichiers bruts créés par la simulation.

c. Visualisation dynamique de la pousse des cheveux :

Une photodynamique de la pousse des cheveux sur les sites observés et sur les sites simulés est réalisée grâce au programme

LOREDYN.pas

auquel l'utilisateur peut fournir soit le nom de l'un des quinze sites observés, entre A et Q, comprenant des sites naturels (de A à K) et des sites alopéciques (entre L et O), soit celui d'un nouveau site simulé par le programme en Splus "sur photo", entre P et Z.

2. Les programmes en Splus : élaboration du modèle et simulations

Le Splus a été utilisé pour l'analyse statistique³ des durées de phase, qui sont censurées à droite, et des probabilités de transition entre états de phase. Il a aussi été utilisé pour simuler un site naturel à partir d'un instantané de ce site A, B, C, ... ou K⁴, ou encore à partir d'une "photo"⁵ nouvelle, proposée par l'utilisateur, ou une photo tirée du stock disponible dans les fichiers créés par le programme Pascal S_lore dans le répertoire translor.

D. Le modèle :

Un modèle a été établi pour les sites naturels, valable pour l'ensemble des sites qu'ils soient normaux ou alopéciques. Les éléments de la modélisation sont les lois des durées de phase et les probabilités de transition conditionnelles à un changement de phase.

1. Lois des durées de phase :**a. Loi de la durée de la phase anagène :**

A partir de la densité proprement dite, sont définies deux variables plus ou moins détaillées. L'une, valant 0 ou 1 et notée densite.01, vaut 1 au-dessus du seuil admis de 270 cheveux par cm² et 0 au-dessous. L'autre, notée densite.new en est une version plus détaillée, qui varie en général entre -6 et +6. De même, pour l'anagénie, on définit anagenie.01 et anagenie.01. Le paramètre "chauve", défini ci-dessous, vaut 1 pour les sujets normaux et 2 pour les sujets alopéciques.

Plus précisément, voici les paramètres considérés :

Ceux relatifs au nombre de cheveux par cm², ou paramètres de densité :

Densite <- round(Presents/aire),

densite.01 <- pmin(1, pmax(0, Densite-270)),

densite.new <- round(pmin(1, pmax(-1, Densite-270)) * (abs(Densite-270)/20)).

³ naturels, modele et minox, modele

⁴ sim_sites, naturel.doc et sim_sites, naturels, minimum.doc

⁵ sim_photo.doc et sim_photo, minimum.doc

Ceux relatifs à la vitalité des cheveux, ou paramètres d'anagenie :

Taux.Ana<-Ana/Presents,

anagenie.01<-pmin(1,pmax(0,(100*(Taux.Ana-0.80))))),

anagenie.new<-round(pmin(1,pmax(-1,Taux.Ana*100-80))*(abs(Taux.Ana-80)/5)).

Un coefficient global d'alopecie, valant 1 pour les sujets normaux et 2 pour les alopeciques :

chavc<-2-max(densite.01,anagenie.01).

Un coefficient caracterisant l'implantation des cheveux, en bouquets ou isolés :

richesse<-Presents/nbtouffes.

La loi de la durée de la phase anagène a été établie en Splus à partir de la base constituée par les deux fichiers Splus⁶ :

lorAak.doc et lora.base.doc.

La durée TA de la phase anagène est supposée obéir au modèle

$$\text{Log}(TA) = \langle \text{beta}, x \rangle + \text{sigma} * E = \text{lambda} + \text{sigma} * E$$

où E est une variable aléatoire exponentielle de paramètre 1: $E \sim \exp(1)$. La covariable x est de dimension 6 et vaut

$$x = (1, \text{densite.01}, \text{anagenie.01}, \text{richesse}, \text{diam.deb}, \text{num.cycle.chev})$$

Les 4 premières covariables sont des covariables de site et les deux dernières des covariables individuelles, typiques de chaque cheveu. L'estimation des coefficients des covariables, beta, et du paramètre sigma, en employant le modèle à hasards proportionnels valable pour les durées censurées à droite, donne les résultats suivants :

```
survreg(formula = Surv(duree, censure) ~ densite.01 + anagenie.01
+ richesse + num.cycle.chev + diam.deb, data = lora.base, link
= "log", dist = "extreme")
```

Deviance Residuals:

Min 1Q Median 3Q Max

Coefficients:

	Value	Std.Error	z value	p
(Intercept)				
densite.01				
anagenie.01				
richesse				
num.cycle.chev				
diam.deb				

sigma <

Extreme value distribution: Dispersion (scale) =

Degrees of Freedom: Total; Residual

-2*Log-Likelihood:

b. Loi de la durée de la phase télogène :

Notant TT la durée de la phase télogène, un test de l'hypothèse ($\alpha = \dots$) pour le modèle $P(TT > t) = \exp(-(\text{lambda} * t)^{\alpha})$ montre que alpha n'est pas significativement différent de 1. La valeur de lambda est cependant un peu différente pour les alopeciques et les normaux : elle vaut \dots pour les sujets normaux et \dots pour les alopeciques. Le paramètre bidimensionnel correspondant est noté $\text{lambda}0T = (\dots, \dots)$.

⁶ base.données.doc

c. Loi de la durée de la phase de latence :

Notant TD la durée de la phase disparue, un test de l'hypothèse ($\alpha =$) pour le modèle $P(TD > t) = \exp(-(lambda * t)^{alpha})$ montre que α n'est pas significativement différent de 1. La valeur de λ est cependant un peu différente pour les alopéciques et les normaux : elle vaut λ_N pour les sujets normaux et λ_A pour les alopéciques. Le paramètre bidimensionnel correspondant est noté $lambda0D = (lambda_N, lambda_A)$.

Nous avons déjà remarqué qu'un bon indicateur de l'efficacité d'un produit devait être, plutôt que le nombre des cheveux (équivalent à la densité) la couverture qu'ils procurent. Cela ajouté à la remarque ci-dessus nous invite à définir un équivalent —cheveu :

Le cheveu de référence sera celui de diamètre d , en général majoritaire chez les sites normaux. Il faudra convertir un cheveu de diamètre d :

- 1) Par multiplication par le rapport (d/d_1)
- 2) Par multiplication par le rapport des durées de phase anagène pour les cheveux de diamètres respectifs d et d_1 .

Calculons ce deuxième facteur.

L'effet du diamètre sur la durée TA de la phase anagène est le suivant : toutes choses égales par ailleurs, pour deux cheveux de diamètres respectifs d_1 et d_2 on a

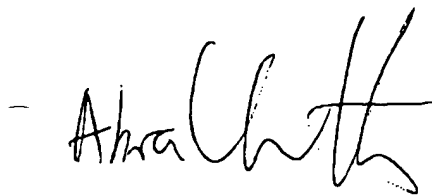
$$E[(TA(d_2))/(TA(d_1))] = \exp(k(d_2-d_1))$$

c'est à dire que le rapport (moyen) des durées de de deux tels cheveux vaut $\exp(k(d_2 - d_1))$.

Cela permet, moyennant une hypothèse sous-jacente de stabilité locale des diamètres, de concentrer, dans un seul indicateur, *à la fois la couverture et l'anagénie*.

I, Abraham SMITH DiplIng, DipDoc,
translator to RWS Group Ltd, of Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross,
Buckinghamshire, England, hereby declare that I am conversant with the English and French
languages and am a competent translator thereof. I declare further that to the best of my
knowledge and belief the following is a true and correct translation of the accompanying
documents in the French language.

Signed this 10th day of June 2004

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Abraham Smith', with a horizontal line to its left.

A. SMITH

For and on behalf of RWS Group Ltd